

Requested Patent: JP51080862A

Title: PIRIJINJUDOTAINO SEIZOHO ;

Abstracted Patent: JP51080862 ;

Publication Date: 1976-07-15 ;

Inventor(s): MAEDA RYOZO;; HIROSE KATSUMI ;

Applicant(s): SHIONOGI SEIYAKU KK ;

Application Number: JP19750001570 19741224 ;

Priority Number(s): JP19750001570 19741224 ;

IPC Classification: A61K31/44; C07D213/62 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:



(2,000円)

特

許

願 (ハ)

昭和49年12月24日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2. 発明者
オオサカシバシスミヨシユサトチヨウ
大阪府大阪市東住吉区湯里町1の102
マエダ リョウソウ
前田 量三 (ほか1名)

3. 特許出願人 郵便番号 541
オオサカシバシスミヨシユサトチヨウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地
シオノギ セイヤク
(192) 堀野義製薬株式会社
ヨシトシ オ
代表者 吉利 一雄

4. 代理人 郵便番号 553
大阪市福島区鷺洲上2丁目47番地
堀野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)
弁理士(6703) 岩崎 光 隆

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 / 通
(2) 委任状 / 通
(3) 願書副本 / 通
50 001576

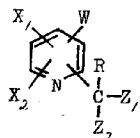
明 細 書

1. 発明の名称

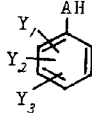
ピリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

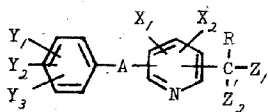
一般式(I)で示される化合物またはそのN
オキシドに一般式(II)で示される化合物を反応
させ、さらに必要に応じて加水分解および/または
脱炭酸反応に付して一般式(III)で示される化
合物またはそのN-オキシドを得ることを特徴と
するピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-80862

④公開日 昭51.(1976) 7.15

②特願昭 50-1570

②出願日 昭49.(1974) 2.24

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5647 44
7506 44 5647 44
5647 44
5647 44

⑤日本分類

16 E401
50 G100.01
50 H22
50 H24
50 H111.f

⑤ Int.Cl²

C07D213/624
A61K 31/44

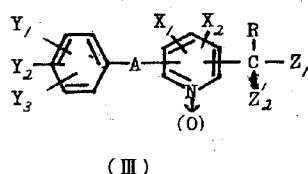
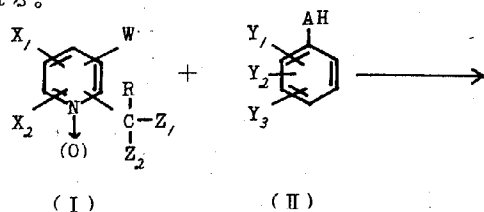
またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは
2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁および
X₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合
して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、
Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコ
キシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ
基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、
水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基または
ハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結
合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁お
よびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カル
ボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、
Z₁は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキ
シ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その
目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および
鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と
して有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピ

リジン誘導体またはそのN-オキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁および

X₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₁は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で置き換えられたりエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸のα位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、沃素など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位

がニトロ基で置換されているピリジン誘導体またはそのN-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるピリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるピリジン誘導体またはそのN-オキシド(I)は上記したようなマロン酸基をピリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1~2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、ピリジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と縮合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、沃素、弗素など)から選ばれる同一または相異なる1~3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を縮合環として有していてもよい。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水酸化アルカリ、~~水酸化アルカリ~~、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのN-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノ

ールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応溶媒と兼ねさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのN-オキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

ては、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基1個の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてN-オキシドを用いるがN-オキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にN-オキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはピリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのN-オキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのN-オキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

ジエチル〔2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)〕マロネート2.2g、4-イソブチルフェノール1.2gおよび炭酸カリウム粉末1.65gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130℃で6時間反応させる。溶媒を留去後残渣に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル〔2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)〕マロネート1.85gを得る(収率63%)。bp_{Q18} 145-165℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸でpH4に調製し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル)マロン酸1.44gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸でpH4に調製後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物10.8gが得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると $m.p. 77 \sim 78^{\circ}C$ の結晶として2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸8.2gが得られる。

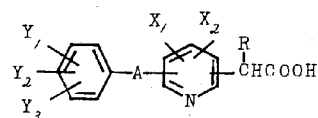
実施例2

ジエチル(2-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート)57.1g、フェノール20.2g、炭酸カリウム粉末4.5gおよび酸化第二銅0.71gをピリジン40mlに懸濁し、かきまぜながら $160^{\circ}C$ で16時間反応させる。冷却後濾過し、残渣をベンゼンで洗浄し濾液およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、10%希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエチル(2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート)5.5gを油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると2-(6-フェノ

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状物3.7gを得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると $m.p. 92 \sim 94^{\circ}C$ を示す。

実施例3-79

実施例1または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 欄の例えば4-Clとはベンゼン環の4位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 欄ではピリジン環上の置換基を表わす。-A-欄においては例えば2-Oはピリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えば Ca_2H_2O はカルシウム塩2水和物を表わす。



(以下余白)

実施例 No.	Y_1	Y_2	Y_3	A	X_1	X_2	R CH2COOH or H	融点(°C)
3	H	H	H	2-O	H	H	3 Me	94~95
4	H	H	H	2-O	H	H	4 H	93~94d
5	H	H	H	2-O	H	H	4 Me	98~99d
6	H	H	H	2-O	5.6	~1	4 Me	Ca_2H_2O 216~217
7	H	H	H	2-S	H	H	4 Me	Ca_2H_2O 140~141
8	H	H	H	4-O	H	H	3 Me	145~146
9	H	H	H	5-O	H	H	3 Me	135~135.5
10	H	H	H	6-O	H	H	2 Me	Ca_2H_2O 135~136
11	H	H	H	6-O	H	H	3 H	83.5~85
12	H	H	H	6-O	2 Me	H	3 Me	92~93
13	H	H	H	6-O	4 Me	H	3 Me	135~136
14	H	H	H	6-O	5 Me	H	3 Me	107~108
15	H	H	H	6-O	2 Me	4 Me	3 Me	Ca_2H_2O 218d
16	H	H	H	6-O	4 Me	5 Me	3 Me	144~145
17	H	H	H	6-O	4.5	$(CH_2)_6$	3 Me	151~152
18	H	H	H	6-O	4.5	$(CH_2)_6$	3 Me	122~123
19	H	H	H	6-S	H	H	3 Me	114.5~115.5
20	4 Me	H	H	2-O	H	H	4 Me	101~102d
21	4 Me	H	H	2-O	H	H	4 Me	129~130d
22	4 CONH2	H	H	2-O	H	H	4 Me	160~162, 200~201, 250d
23	4 COOH	H	H	2-O	H	H	4 Me	154~156d
24	4 NH2	H	H	2-O	H	H	4 Me	132~133d
25	4 NO2	H	H	2-O	H	H	4 Me	115~116d
26	4 CN	H	H	2-O	H	H	4 Me	105~106d
27	3 CP2	H	H	2-O	H	H	4 Me	Ca_2H_2O 155~157
28	4 OH	H	H	2-O	H	H	4 Me	Ca_2H_2O 187~189
29	4 OAc	H	H	2-O	H	H	4 Me	Ca_2H_2O 1325~1335
30	4 MeAc	H	H	2-O	H	H	4 Me	142~143d
31	4 NHCOMe	H	H	2-O	H	H	4 Me	136~137d
32	4 NHCOMe	H	H	2-O	H	H	4 Me	206~208d
33	2 Cl	H	H	2-O	H	H	4 H	133~134d
34	2 Cl	H	H	2-O	H	H	4 Me	107.5~108.5d
35	3 Cl	H	H	2-O	H	H	4 H	123~124d
36	3 Cl	H	H	2-O	H	H	4 Me	84~85d

37	4 Cl	H	H	2-O	H	H	4 H	152~153d
38	4 Cl	H	H	2-O	H	H	3 Me	110~111
39	4 Cl	H	H	2-O	H	H	4 Me	119~120d
40	4 Cl	H	H	2-O	H	H	4 Et	92~93
41	4 Cl	H	H	2-S	H	H	4 Me	At 64~65
42	2 Me	H	H	6-O	H	H	3 Me	65~67
43	3 Me	H	H	6-O	H	H	3 Me	81~82
44	4 Me	H	H	6-O	H	H	3 Me	98~99
45	3 Me	H	H	6-O	H	H	3 Me	693~705
46	4 Me	H	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 155
47	4 CH3	H	H	6-O	H	H	3 Me	120~121
48	4 OH	H	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 205
49	4 OAc	H	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 145
50	4 Br	H	H	6-O	H	H	3 Me	119~120
51	2 Cl	H	H	6-O	H	H	3 Me	96~97
52	3 Cl	H	H	6-O	H	H	3 Me	106~107
53	4 Cl	H	H	6-O	H	H	2 Me	Ca_2H_2O 80~81d
54	4 Cl	H	H	6-O	H	H	3 H	116~117
55	4 Cl	H	H	6-O	H	H	3 Me	114~115
56	4 Cl	H	H	6-O	H	H	3 Et	At 236
57	4 Cl	H	H	6-S	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 150
58	2 Me	3 Me	H	2-O	H	H	4 Me	86~87d
59	3 Me	4 Me	H	2-O	H	H	4 Me	123~124d
60	3 Me	5 Me	H	2-O	H	H	4 Me	103~104d
61	3 Me	~1	H	2-O	H	H	4 Me	138~139d
62	2 Me	3 Me	H	6-O	H	H	3 H	120~121
63	2 Me	3 Me	H	6-O	H	H	3 Me	115~116
64	2 Me	4 Me	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 189d
65	2 Me	5 Me	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 195d
66	2 Me	6 Me	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 202d
67	3 Me	4 Me	H	6-O	H	H	3 Me	90~91
68	3 Me	5 Me	H	6-O	H	H	3 Me	120~121
69	3 Me	CH3	H	6-O	H	H	3 Me	125~125.5
70	23	CH3	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 163~166d
71	30	CH3	H	6-O	H	H	3 Me	Ca_2H_2O 169d
72	23	CH3	H	6-O	H	H	3 Me	131~132

6. 前記以外の発明者

キシワゲン ヒガシガオカチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55
ヒロ セ カソ ミ
広 瀬 勝 己

73	3,4-ベンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	1235~126d
75	3-Me	4-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	126~127d
76	2-Me	3-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	128~129
77	2-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-0	H	3	Me	135~136
79	3-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	155~156

上記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ac:アセチル基 An:アニリノ基 d:分解点
Ca:カルシウム塩 Al:アルミニウム複合体

手続補正書

(意見書に代えて)

昭和51年3月15日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和50年特許願第 1570 号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 住所表示変更届出済

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光隆

5. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書11頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩/水和物は $\text{mp } 146 \sim 148^\circ\text{C}$ を示す。」

(2) 明細書12頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-85」に訂正する。

(3) 明細書15頁の表に実施例79に続いて、第4頁に示す「実施例80-85」を挿入する。

(4) 明細書15頁下から5行目と4行目の間に、「Pr:プロピル基 Bu:ブチル基」を挿入する。

(5) 明細書15頁下から3行目と2行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例86-87

実施例/または2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸N-オキシド $\text{mp } 100 \sim 101^\circ\text{C}$ (分解)。

2-[6-(4-クロロフェノキシ)-3-ピ
リジル]プロピオン酸N-オキシド 融点 86～
87°C。

(以下余白)

80	4-i-Pr	H	H	6-0	H	H	3	Me	89~91
81	4-Pr	H	H	6-0	H	H	3	Me	82~83, CaH ₂ O / 48~50
82	4-t-Bu	H	H	6-0	H	H	3	Me	112~113
83	4-s-Bu	H	H	6-0	H	H	3	Me	67~71
84	4-Bu	H	H	6-0	H	H	3	Me	CaH ₂ O / 40~42
85	2-i-Bu	H	H	6-0	H	H	3	Me	Ca ₂ H ₂ O / 14~19 (d)

以上